

Д.В. ОСИПЕНКО ¹, С.П. САЛИВОНЧИК ¹,
А.А. СКОРОХОВ ¹, А.А. СИЛАНОВ ¹, А.В. МАРОЧКОВ ²



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гомельский областной клинический кардиологический центр ¹, г. Гомель,
Могилёвская областная больница ², г. Могилёв,
Республика Беларусь

Цель. Определить эффективность различных доз транексамовой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов, которым выполнялись операции на сердце в условиях ИК. Сформированы три группы: 1-я группа (n=30) – пациентам внутривенно вводили нагрузочную дозу транексамовой кислоты – 10 мг/кг с титрованием 1 мг/кг/ч во время искусственного кровообращения; 2-я группа (n=32) – пациентам внутривенно вводили нагрузочную дозу транексамовой кислоты – 12,5 мг/кг с титрованием 6,5 мг/кг/ч во время искусственного кровообращения и 1 мг/кг/ч в первые 6 часов после операции; 3-я группа (n=66) – контрольная.

Результаты. Объем кровопотери за период от начала операции и до 42-48 часов после неё в 1-й, 2-й и 3-й группе пациентов составил 20,9 (18,1; 26,7) мл/кг, 19,3 (13,9; 22,5) мл/кг и 22,8 (18,4; 27,6) мл/кг; статистически значимы различия были только между 2-й и 3-й группой пациентов. Суммарный объем отделяемого по дренажам за первые 42-48 часов после операции был достоверно меньшим в 1-й группе (475,0 (350,0; 650,0) мл) и 2-й группе (500,0 (350,0; 550,0) мл) по сравнению с 3-й группой (600,0 (500,0; 750,0) мл). Применение транексамовой кислоты во 2-й группе пациентов, по сравнению с 3-й группой, привело к снижению частоты трансфузий за первые 42-48 часов после операции. В 1-й группе пациентов статистически значимых различий в частоте трансфузий не обнаружено.

Заключение. Введение транексамовой кислоты по следующему методу: болюс 12,5 мг/кг, титрование 6,5 мг/кг/ч во время ИК и 1 мг/кг/ч в первые 6 часов после операции (суммарная доза 2,5 (2,1; 3,0) г) – является оптимальным при операциях с искусственным кровообращением.

Ключевые слова: транексамовая кислота, кардиохирургия, искусственное кровообращение, кровопотеря, препараты крови

Objective. To determine the effectiveness of various doses of tranexamic acid (TA) in the cardiopulmonary bypass surgery (CPB).

Methods. The study included 128 patients who underwent the heart surgery with CPB. Three groups were formed: group 1 (n=30) – a loading dose of TA – 10 mg/kg was administered intravenously with titration – 1 mg/kg/h during CPB; the 2nd group (n=32) – a loading dose of TA was administered intravenously – 12.5 mg/kg with titration – 6.5 mg/kg/h during CPB and 1 mg/kg/h in the first 6 hours after surgery; 3rd group (n=66) – the control one.

Results. The blood loss volume during the period from the operation onset to 42 – 48 hours after it, in the 1st, 2nd and 3rd group of patients was: 20.9 (18.1; 26.7) ml/kg, 19.3 (13.9; 22.5) ml/kg and 22.8 (18.4; 27.6) ml/kg; statistically significant differences were only between the 2nd and 3rd group of patients. The total volume of the chest tube drainage in the first 42-48 hours after the operation was significantly less in the 1st group (475.0 (350.0; 650.0) ml) and the 2nd group (500.0 (350.0; 550.0) ml), compared with the 3rd group (600.0 (500.0; 750.0) ml). The use of TA in the 2nd group of patients, compared with the 3rd group, led to the decrease in the frequency of blood transfusions in the first 42-48 hours after surgery. In the 1st group of patients, statistically significant differences in the frequency of blood transfusions were not found.

Conclusions. Maintenance of TA according to the method – the bolus of 12.5 mg/kg, titration of 6.5 mg/kg/h during CPB and 1 mg/kg/h in the first 6 hours after surgery (total dose of 2.5 (2.1; 3.0) g) is optimal in the cardiopulmonary bypass heart surgery.

Keywords: tranexamic acid, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, blood loss, blood preparations

Novosti Khirurgii. 2020 Mar-Apr; Vol 28 (2): 133-140

The articles published under CC BY NC-ND license

Efficiency Estimation of Various Doses of Tranexamic Acid in Cardiopulmonary Bypass Surgery

D.V. Osipenko, S.P. Salivonchik, A.A. Skarakhodau, A.A. Silanau, A.V. Marochkov



Научная новизна статьи

Произведена оценка эффективности двух методов дозирования транексамовой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Установлено, что один из методов дозирования

более эффективен: способствует уменьшению периперационной кровопотери, позволяет снизить частоту использования препаратов крови, при этом количество тромботических осложнений и летальность не увеличиваются.

What this paper adds

The effectiveness of two methods of dosing tranexamic acid in the heart surgery with cardiopulmonary bypass was assessed. It was established that one of the dosing methods is more effectively and contributes to the reduction of the perioperative blood loss, reduces the frequency of blood transfusion, without increasing the number of thrombotic complications and mortality.

Введение

Кровосбережение во время кардиохирургических операций является одной из приоритетных задач анестезиологии [1]. Применение транексамовой кислоты (ТК) способствует снижению кровопотери и частоты трансфузий крови при операциях на сердце вследствие подавления фибринолиза [2]. Определение динамики уровня D-димеров позволяет количественно оценить интенсивность фибринолиза [3].

В настоящее время в научных работах о применении ТК во время искусственного кровообращения (ИК) не установлена оптимальная доза препарата [1, 4]. Стандартная дозировка ТК состоит из 10 мг/кг нагрузочной с последующей инфузией 1 мг/кг/ч [1]. Однако в зависимости от методики применения она изменяется в широком диапазоне — от 1 до 100 мг/кг [1, 4].

Исследования по сравнительному анализу эффективности различных доз ТК при операциях на сердце немногочисленны — данная проблема требует дальнейшего изучения.

Цель. Определить эффективность различных доз транексамовой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

Исследование является проспективным, рандомизированным, одобрено Комитетом по этике медицинского учреждения. У каждого из пациентов перед оперативным вмешательством было получено информированное согласие на участие в исследовании.

За период с 01.01.2019 по 01.08.2019 в исследовании участвовали 128 пациентов обоего пола в возрасте старше 18 лет, поступивших в стационар для планового оперативного вмешательства на коронарных сосудах и/или клапанах сердца.

Критерии исключения из исследования:

- 1) экстренные/срочные показания к оперативному вмешательству;
- 2) отказ пациента от участия в исследовании;
- 3) наличие в анамнезе аллергической реакции на применяемый в исследовании препарат;
- 4) заболевание почек со снижением ско-

ростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² (для расчета использовали формулу MDRD [5]);

5) уровень фибриногена менее 1,5 г/л;

6) прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля в течение 7 дней до оперативного вмешательства.

Методом простой рандомизации (подбрасывание шестигранной игральной кости) были сформированы три группы пациентов.

1-я группа (n=30) — пациентам, после введения нефракционированного гепарина, внутривенно вводили нагрузочную дозу ТК в дозировке 10 мг/кг с дальнейшим непрерывным титрованием ее со скоростью 1 мг/кг/ч во время проведения ИК.

2-я группа (n=32) — пациентам, после введения нефракционированного гепарина, внутривенно вводили нагрузочную дозу ТК в дозировке 12,5 мг/кг с дальнейшим титрованием со скоростью 6,5 мг/кг/ч во время проведения ИК и 1 мг/кг/ч в первые 6 часов после операции.

3-я группа (n=66) — пациентам, во время проведения ИК антифибринолитический препарат не вводился.

Пациентов после поступления в операционную подключали к системе мониторинга: ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧСС, АД неинвазивное. Устанавливали внутривенный катетер, канюлю в лучевую артерию для измерения инвазивного АД. После вводной анестезии выполняли постановку мочевого катетера, назогастральное дренирование желудка, катетеризацию центральной вены. В целях антибиотикопрофилактики внутривенно вводили цефазолин — 2 г, профилактику образования стресс-язв осуществляли внутривенным введением ранитидина — 50 мг.

Для вводной анестезии пациентам внутривенно вводили фентанил (1-3 мкг/кг), мидазолам (5-15 мг) и пропофол (1,5-2,5 мг/кг); миорелаксация при интубации трахеи обеспечивалась внутривенным введением дитилина (1,5 мг/кг). После интубации трахеи проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции по объему с потоком газов 1 л/мин, концентрацией кислорода — 40%, с поддержанием нормокапнии (выдыхаемое СО₂ 35-45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии до и после проведения ИК осуществляли с помощью

ингаляции севофлюрана (0,5-1 МАК), во время ИК — внутривенным титрованием пропофола (2-10 мг/кг/ч). Анальгезию обеспечивали посредством непрерывной инфузии фентанила (5-10 мкг/кг/ч), миорелаксацию — болюсным введением ардуана или атракурия.

Все оперативные вмешательства выполняли два или три хирурга, которые использовали стандартные техники реваскуляризации миокарда и/или протезирования клапанов сердца через срединный стернотомический доступ. Во время ИК применяли непulsирующий кровоток роликовым насосом в условиях нормотермии (36,0 С°) с потоком крови 2,2-2,6 л/мин/м². Объем первичного заполнения контура ИК составлял 1400 мл и включал: раствор трисоль — 800 мл, альбумин 10-процентный — 200 мл, сормантол — 300 мл, NaHCO₃ 4-процентный — 50 мл, нефракционированный гепарин — 10 000 ЕД, преднизолон — 1 г. Защиту миокарда проводили антеградной и ретроградной холодовой (7-9 С°) кровяной кардиopleгией (соотношение кровь: кардиopleгический раствор=4:1) каждые 20-25 минут.

Антикоагуляцию осуществляли внутривенным введением нефракционированного гепарина в дозировке 450 ЕД/кг до достижения активированного времени свертывания крови (АВСК) более 480 секунд. Инактивацию гепарина проводили протаминам в соотношении 1 мг гепарина к 0,8 мг протамина, под контролем АВСК.

Во время антикоагуляции интраоперационно пациентам производилась реинфузия крови в контур аппарата ИК. После завершения введения протамина, а также в послеоперационный период реинфузия дренажной крови не выполнялась.

Показаниями для переливания компонентов крови в исследовании были следующие:

1) эритроциты — явления анемического синдрома и уровень гемоглобина менее 80 г/л и/или уровень гематокрита менее 20%;

2) концентрат тромбоцитов — активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $50\,000 \times 10^9$;

3) свежемороженая плазма (СЗП) — активное кровотечение и протромбиновое время более 1,5 контрольного значения;

4) криопреципитат — активное кровотечение и уровень фибриногена менее 1,5 г/л.

Периоперационную кровопотерю рассчитывали по методике гемоглобинового баланса [6]. Потери гемоглобина оценивали по формуле:

$$Hbloss = BV \times (Hbi - Hbe) \times 0,001 + Hbt,$$

где $Hbloss$ (г) — количество потерянного

гемоглобина, BV (л) — объем циркулирующей крови, Hbi (г/л) — концентрация гемоглобина до операции, Hbe (г/л) — концентрация гемоглобина через 42-48 часов после операции, Hbt (г/л) — общее количество гемоглобина, полученного с трансфузией эритроцитов (при расчете принимали, что одна доза эритроцитов имеет объем 250 мл и содержит $52 \pm 5,4$ г гемоглобина). Объем кровопотери вычисляли по формуле:

$$\text{объем кровопотери} = 1000 \times Hbloss - Hbi$$

В послеоперационный период оценивали уровень гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное соотношение (МНО), фибриноген), СКФ на следующих этапах: первый этап — госпитализация пациента; второй этап — поступление пациента в отделение интенсивной терапии после операции; третий этап — через 18-24 часа после операции; четвертый этап — через 42-48 часов после операции; пятый этап — выписка пациента из стационара.

Проводился учет следующих показателей:

1) объема периоперационной кровопотери (рассчитанного за период от начала операции и до 42-48 часов после), объема отделяемого по дренажной системе, использованных препаратов крови за 42-48 часов нахождения пациента в отделении интенсивной терапии;

2) количества осложнений: повторные операции, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, смерть и т.д.;

3) длительности госпитализации пациента в отделении интенсивной терапии и стационаре.

Измерение D-димеров производили по иммунотурбидиметрической методике с использованием коагулометра ACL TOP 500 CTS (США) и набора реагентов HemosIL D-DimerHs 500 (США). Определяли D-димеры на первом этапе исследования и через 8-12 часов после оперативного вмешательства у 10 случайно выбранных пациентов каждой из групп.

Статистика

Статистический анализ производили с помощью программы BioStat 6 (AnalystSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения осуществляли визуально по гистограмме и с использованием теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD); для

оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента, в трех группах — дисперсионный анализ ANOVA (равенство дисперсий в группах проверяли по критерию Левена). Если распределение в группах отличалось от нормального, применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого (Q1) и третьего квартиля (Q3), что соответствует 25-му и 75-му процентилю; для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни, в трех группах — критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки долей использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса для множественных сравнений (при значениях менее 5 использовали точный критерий Фишера). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов трех групп не было статистически значимых различий по основным антро-

пометрическим параметрам и характеристикам операции (таблица 1).

При госпитализации не обнаружено статистически значимых различий лабораторных показателей у пациентов трех групп (таблица 2).

Суммарная доза введенной пациентам транексамовой кислоты в 1-й группе составила 1,0 (0,9; 1,1) г, во 2-й группе — 2,5 (2,1; 3,0) г ($p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни).

Между показателями периоперационного гидробаланса не наблюдалось статистически значимых различий в трех группах пациентов ($p > 0,05$; критерий Краскела-Уоллиса).

Объем кровопотери за период от начала операции и до 42-48 часов после нее, рассчитанный по методике гемоглобинового баланса, в 1-й, 2-й и 3-й группе пациентов составил: 1700,9 (1559,1; 1939,6) мл, 1629,9 (1429,4; 1831,6) мл и 1886,1 (1478,2; 2210,7) мл, или 20,9 (18,1; 26,7) мл/кг, 19,3 (13,9; 22,5) мл/кг и 22,8 (18,4; 27,6) мл/кг; соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группе пациентов данные различия были статистически значимы ($p = 0,029$; критерий

Таблица 1

Общая характеристика пациентов групп

Параметр	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	3-я группа, n=66	p
Возраст, лет (M±SD)	59,7±8,3	59,2±9,7	58,8±10,1	0,845 ¹
Масса, кг (M±SD)	80,8±11,3	83,0±15,1	80,0±15,6	0,224 ¹
Рост, см (M±SD)	169,7±7,9	169,6±8,1	171,0±7,4	0,846 ¹
Индекс массы тела (M±SD)	28,2±4,6	29,0±4,2	28,3±4,4	0,089 ¹
Соотношение по полу (муж./жен.)	23/7	25/7	51/15	0,984 ²
Тип операции (реваскуляризация миокарда/ протезирование клапанов), n	18/12	23/9	50/16	0,253 ²
Длительность операции, мин (Me (Q1; Q3))	290,0 (260,0; 315,0)	271,0 (242,5; 327,5)	300,0 (275,0; 330,0)	0,197 ³
Длительность ИК, мин (Me (Q1; Q3))	101,5 (78,0; 114,0)	95,5 (70,5; 119,0)	95,0 (79,5; 117,0)	0,899 ³

Примечание: 1 — дисперсионный анализ ANOVA; 2 — критерий χ^2 ; 3 — критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 2

Лабораторные показатели в группах пациентов до операции

Параметр	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	3-я группа, n=66	p
Гемоглобин, г/л (M±SD)	145,6±13,0	140,8±11,6	139,0±13,9	0,116 ¹
Гематокрит, % (M±SD)	43,1±11,6	39,2±3,7	39,4±3,6	0,137 ¹
Эритроциты, 10^{12} /л (M±SD)	4,8±0,5	4,6±0,4	4,6±0,4	0,133 ¹
Тромбоциты, 10^9 /л 9Me (Q1; Q3)	195,0 (179,0; 217,0)	213,0 (172,5; 244,0)	202,0 (155,0; 250,0)	0,355 ²
Лейкоциты, 10^9 /л (Me (Q1; Q3))	7,6 (6,2; 9,3)	7,6 (6,5; 8,5)	7,7 (6,2; 9,1)	0,933 ²
АЧТВ, сек (Me (Q1; Q3))	28,4 (26,6; 29,2)	28,9 (26,3; 31,8)	29,4 (27,3; 32,5)	0,393 ²
МНО (Me (Q1; Q3))	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,351 ²
Фибриноген, г/л (Me (Q1; Q3))	3,4 (2,8; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	3,2 (2,7; 3,6)	0,124 ²
Креатинин, мкмоль/л (Me (Q1; Q3))	89,0 (73,2; 100,5)	80,0 (71,0; 99,3)	83,5 (70,4; 92,2)	0,109 ²
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (Me (Q1; Q3))	81,6 (69,6; 97,4)	90,3 (68,5; 103,3)	83,7 (70,9; 107,1)	0,096 ²

Примечание: 1 — дисперсионный анализ ANOVA; 2 — критерий Краскела-Уоллиса.

Краскела-Уоллиса). При попарном сравнении статистически значимых различий объемов кровопотери у пациентов 1-й и 3-й группы не выявлено ($p=0,288$; критерий Манна-Уитни); у пациентов 2-й и 3-й группы различия были статистически значимы ($p=0,008$; критерий Манна-Уитни).

При анализе лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, АЧТВ, МНО, фибриноген) на втором этапе исследования статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$; ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса).

Динамика изменения уровня D-димеров представлена в таблице 3.

При анализе D-димеров выявлена следующая закономерность: кратность прироста значений D-димеров через 8-12 часов после операции для 1-й, 2-й и 3-й группы составила 1,5 (1,1; 2,1), 1,6 (1,1; 2,3) и 2,6 (1,1; 3,5) раза, данные различия были статистически значимы ($p=0,047$; критерий Краскела-Уоллиса). Повышение D-димеров в 1-й и 2-й группе было достоверно меньшим по сравнению с 3-й группой (соответственно $p=0,042$ и $p=0,044$; критерий Манна-Уитни); различий между 1-й и 2-й группами не обнаружено ($p=0,623$; критерий Манна-Уитни).

Значения гемоглобина на третьем этапе для 1-й, 2-й и 3-й группы пациентов составили соответственно $111,1 \pm 14,7$ г/л, $108,1 \pm 10,3$ г/л и $104,1 \pm 12,1$ г/л, данные различия были статистически значимы ($p=0,045$, дисперсионный анализ ANOVA). Уровень гемоглобина у пациентов 1-й и 2-й группы был достоверно большим по сравнению с 3-й группой (соответственно $p=0,017$ и $p=0,048$; t-критерий Стьюдента).

При анализе СКФ и других лабораторных показателей различий между группами пациентов на этапах исследования не обнаружено ($p>0,05$; критерий Краскела-Уоллиса).

Суммарный объем отделяемого по дренажной системе за первые 42-48 часов после операции был достоверно меньшим в 1-й ($p=0,026$; критерий Манна-Уитни) и 2-й группе ($p=0,0004$; критерий Манна-Уитни) по сравнению с 3-й группой (таблица 4).

За период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии трансфузия препаратов крови производилась у четырех (13%) пациентов 1-й группы. В 1-й группе пациентов производилась трансфузия эритроцитов в объеме 520 (497,5; 550,5) мл.

Во 2-й группе производилась трансфузия эритроцитов у двух (6%) пациентов в объеме 520 мл и 1100 мл (у одного пациента совместно с трансфузией СЗП в объеме 700 мл).

В 3-й группе за период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии препараты крови использовались у 20 (30%) пациентов. Производилась трансфузия эритроцитов у 15 пациентов в объеме 537 (500; 850) мл, трансфузия СЗП у 8 пациентов в объеме 832,5 (832,5; 1237,5) мл (у 3 пациентов трансфузия СЗП производилась совместно с трансфузией эритроцитов), криопреципитат в количестве 8 доз применялся у 2 пациентов (совместно с трансфузией СЗП).

Частота использования компонентов крови в 1-й и 2-й группе пациентов была достоверно меньше по сравнению с 3-й группой пациентов (соответственно $p=0,044$, $p=0,005$; критерий Фишера). При введении поправки Йетса на множественность сравнений достоверность различий в частоте использования препаратов крови в 1-й группе составила $p=0,095$, во 2-й группе – $p=0,016$ (критерий χ^2).

Не выявлено статистически значимых различий в числе осложнений между группами пациентов ($p>0,05$; критерий χ^2). Длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и стационаре для пациентов 1-й, 2-й и 3-й группы не различалась ($p>0,05$; критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 3

Уровень D-димеров (нг/мл) в группах пациентов (Me (Q1; Q3))

Этап исследования	1-я группа, n=10	2-я группа, n=10	3-я группа, n=10	p
Первый	153,0 (115,0; 195,0)	147,0 (123,0; 276,0)	184,0 (140,0; 309,0)	0,301
Третий	276,0 (157,0; 417,0)	283,5 (219,0; 406,0)	420,5 (242,0; 599,0)	0,047

Примечание: для статистического анализа использован критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 4

Объем отделяемого по дренажной системе (мл) Me (Q1; Q3)

Этап исследования	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	3-я группа, n=66	p
Третий	290,0 (250,0; 400,0)	250,0 (200,0; 300,0)	350,0 (300,0; 470,0)	0,0003
Четвертый	225,0 (150,0; 300,0)	200,0 (150,0; 250,0)	207,5 (200,0; 300,0)	0,029
Суммарный объем за первые 42-48 ч	475,0 (350,0; 650,0)	500,0 (350,0; 550,0)	600,0 (500,0; 750,0)	0,0009

Примечание: для статистического анализа использован критерий Краскела-Уоллиса.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлена одинаковая лабораторная эффективность применения двух изучаемых дозировок ТК (в 1-й группе – 1,0 (0,9; 1,1) г, во 2-й группе – 2,5 (2,1; 3,0) г) в целях уменьшения интенсивности фибринолиза. Повышение значений D-димеров через 8–12 часов после операции было достоверно меньшим в 1-й и 2-й группе пациентов (соответственно в 1,5 (1,1; 2,1) раза и 1,6 (1,1; 2,3) раза) по сравнению с 3-й группой (в 2,6 (1,1; 3,5) раза).

Сходные данные приводят J.J. Jimenez et al. [7], зафиксировавшие меньший уровень D-димеров через 24 часа после операции в группе с введением 4 г ТК (повышение в 1,7 раза) по сравнению с контрольной группой (повышение в 3,5 раза).

В представленном нами исследовании введение ТК в дозе 2,5 (2,1; 3,0) г способствовало снижению объема периоперационной кровопотери у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы (19,3 (13,9; 22,5) мл/кг и 22,8 (18,4; 27,6) мл/кг; $p=0,008$; критерий Манна-Уитни). Применение ТК в дозе 1,0 (0,9; 1,1) г в 1-й группе пациентов не привело к снижению объема периоперационной кровопотери в сравнении с контрольной группой (20,9 (18,1; 26,7) мл/кг и 22,8 (18,4; 27,6) мл/кг; $p=0,288$; критерий Манна-Уитни). Теоретическим обоснованием этому может быть работа N.P. Dowd et al., в которой рекомендована доза болюса ТК в 12,5 мг/кг и инфузия 6,5 мг/кг/ч во время ИК для обеспечения стабильной концентрации препарата в крови. Фармакодинамика ТК исследователями не оценивалась [8].

В ходе исследования нами выявлено, что при использовании ТК достоверно снизился объем отделяемого по дренажной системе за первые 42–48 часов как в 1-й группе пациентов – 475,0 (350,0; 650,0) мл ($p=0,026$; критерий Манна-Уитни), так и во 2-й группе – 500,0 (350,0; 550,0) мл ($p=0,0004$; критерий Манна-Уитни) по сравнению с 3-й группой – 600,0 (500,0; 750,0) мл. Уменьшение объема отделяемого по дренажам после операций с ИК ранее описано в литературе, однако до настоящего времени не была установлена зависимость между увеличением дозы ТК и повышением ее клинической эффективности [1, 2, 4].

В представленном исследовании применение ТК во 2-й группе пациентов, в сравнении с 3-й группой, обусловило снижение частоты трансфузий за первые 42–48 часов после операции ($p=0,016$; критерий χ^2 с поправкой Йетса). В 1-й группе пациентов наблюдалась тенденция

к снижению частоты применения препаратов крови, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,095$; критерий χ^2 с поправкой Йетса), что может быть объяснено меньшей эффективностью схемы дозирования ТК в 1-й группе и необходимостью включения большего количества пациентов в исследование для получения статистически значимых различий.

Применение двух изучаемых методов дозирования ТК не привело к ухудшению функции почек, а также не способствовало увеличению количества тромботических осложнений и летальности, что согласуется с данными литературных источников [1, 2, 4].

Заключение

Дозирование транексамовой кислоты по следующему методу: болюс 12,5 мг/кг, титрование 6,5 мг/кг/ч во время искусственного кровообращения и 1 мг/кг/ч в первые 6 часов после операции (суммарная доза 2,5 (2,1; 3,0) г) является оптимальным, позволяет уменьшить периоперационную кровопотерю с 22,8 (18,4; 27,6) мл/кг до 19,3 (13,9; 22,5) мл/кг; снизить частоту использования препаратов крови (с 30% до 6%) в течение 42–48 часов после операции на сердце, при этом избежать увеличения количества осложнений и летальности.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали. Исследование выполнено на средства гранта Президента Республики Беларусь за 2019 год в области здравоохранения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено Комитетом по этике учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр», протокол № 3 от 10.10.2018.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер Р. Анестезия Рональда Миллера : рук в 4 т: пер. с англ. Изд-во: Человек. Россия; 2015. 3472 с. <https://www.ozon.ru/context/detail/id/143579136/>

2. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):79-111. doi: 10.1093/ejcts/ezx325
3. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N, Whitten CW, Nuttall GA, Beckham JM, Wall MH, Butterworth JF. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2009 Jul;109(1):15-24. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d
4. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD001886. doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub3
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
6. Gao F-Q, Li Z-J, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four methods for calculating blood-loss after total knee arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2015 Nov 5;128(21):2856-60. doi: 10.4103/0366-6999.168041
7. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R, Mora ML. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care.* 2007;11(6):R117. doi: 10.1186/cc6173
8. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002 Aug;97(2):390-99. doi: 10.1097/00000542-200208000-00016

REFERENCES

1. Miller R. Miller's Anesthesia: ruk v 4 t: per. s angl:

Адрес для корреспонденции

246046, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 4,
Гомельский областной клинический
кардиологический центр,
отделение анестезиологии и реанимации
с палатами интенсивной терапии,
тел./факс: + 375 29 6146598,
e-mail: osipenko081081@mail.ru,
Осипенко Дмитрий Васильевич

Сведения об авторах

Осипенко Дмитрий Васильевич, к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0003-4838-1140>

Izdatel'stvo: Chelovek. Rossiia; 2015. 3472 p. <https://www.ozon.ru/context/detail/id/143579136/>. (In Russ.)

2. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):79-111. doi: 10.1093/ejcts/ezx325
3. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N, Whitten CW, Nuttall GA, Beckham JM, Wall MH, Butterworth JF. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2009 Jul;109(1):15-24. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d
4. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD001886. doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub3
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
6. Gao F-Q, Li Z-J, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four methods for calculating blood-loss after total knee arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2015 Nov 5;128(21):2856-60. doi: 10.4103/0366-6999.168041
7. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R, Mora ML. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care.* 2007;11(6):R117. doi: 10.1186/cc6173
8. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002 Aug;97(2):390-99. doi: 10.1097/00000542-200208000-00016

Address for correspondence

246046, The Republic of Belarus,
Gomel, Meditsinskaya Str., 4,
Gomel Regional Clinical Cardiological Center,
Department of Anesthesiology and Intensive Care
With the Intensive Care Wards.
Tel.: +375 29 614 65 98,
e-mail: osipenko081081@mail.ru
Dzmitry V. Osipenko

Information about the authors

Osipenko Dzmitry V., PhD, Anesthesiologist-Resuscitator, the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Intensive Care Wards, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0003-4838-1140>

Саливончик Сергей Павлович, к.м.н., врач-кардиохирург, заместитель главного врача по хирургической помощи, Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>

Силанов Александр Александрович, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-1849-071X>

Скороходов Александр Александрович, врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

Salivonchik Sergey A., PhD, Cardiac Surgeon, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>

Silana A. Aliaksandr A., Anesthesiologist-Resuscitator, the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Intensive Care Wards, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-1849-071X>

Skarakhodau Aliaksandr A., Cardiac Surgeon, the Cardiac Surgery Unit, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>

Marochkov Alexey V., MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

Информация о статье

Поступила 13 сентября 2019 г.

Принята в печать 23 марта 2020 г.

Доступна на сайте 15 мая 2020 г.

Article history

Arrived: 13 September 2019

Accepted for publication: 23 March 2020

Available online: 15 May 2020